

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 6 月 20 日 (20.06.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/47677 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 31/145, 9/08, (74) 代理人: 清水初志, 外(SHIMIZU, Hatsushi et al.); 〒
A61P 7/08, A61M 1/28, 1/34 300-0847 茨城県土浦市卸町1-1-1 関鉄つくばビル6階
Ibaraki (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/10891
- (22) 国際出願日: 2001 年 12 月 12 日 (12.12.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特 願 2000-378112
2000 年 12 月 12 日 (12.12.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 黒川
清 (KUROKAWA, Kiyoshi) [JP/JP]; 〒162-0061 東京都
新宿区市谷柳町49 市ヶ谷ヒルズ401 Tokyo (JP).
- (71) 出願人 および
- (72) 発明者: 宮田敏男 (MIYATA, Toshio) [JP/JP]; 〒259-
1132 神奈川県伊勢原市桜台2丁目16-25 エクセル伊
勢原102号 Kanagawa (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AGENTS FOR AMELIORATING CARBONYL STRESS

(54) 発明の名称: カルボニルストレスの改善剤

(57) Abstract: Agents for ameliorating carbonyl stress which comprise cysteamine. These agents are usable as drugs directly acting on carbonyl stress by bringing into contact with blood or a dialysate during hemodialysis or peritoneal dialysis. These agents, which can be administered via the oral route etc., are also usable as drugs directly acting on carbonyl stress *in vivo*.

(57) 要約:

システアミンからなるカルボニルストレス改善剤が提供される。本発明のカルボニルストレス改善剤は、血液透析あるいは腹膜透析において、血液あるいは透析液に接触させることによって、カルボニルストレスに対して直接的に作用する薬剤として利用することができる。また本発明のカルボニルストレス改善剤は、経口投与などの形で投与することができ、生体内のカルボニルストレスに対して直接的に作用する薬剤としても利用することができる。

WO 02/47677 A1

- 1 -

明細書

カルボニルストレスの改善剤

技術分野

本発明は、カルボニルストレスの改善剤に関する。

背景技術

生体内において、カルボニル化合物の非酵素的生化学反応による生成が亢進した状態をカルボニルストレスと呼ぶ。カルボニル化合物は、メイラード反応を通じて老化、糖尿病、あるいは動脈硬化などの成人病との関連性が指摘されている。メイラード反応とは、グルコースなどの還元糖と、アミノ酸あるいはタンパク質との間に生じる非酵素的な糖化反応である。1912年にメイラード(Maillard)がアミノ酸と還元糖の混合物を加熱すると褐色に着色する現象に注目して報告した(Maillard, L. C., Compt. Rend. Soc. Biol., 72: 599, 1912)。メイラード反応は、食品の加熱処理や貯蔵の間に生じる褐変、芳香成分の生成、呈味、タンパク質変性などに関与していることから、食品化学の分野で研究が進められてきた。

ところが、1968年ヘモグロビンの微小画分であるグリコシルヘモグロビン(Hb A1c)が生体内で同定され、さらにこれが糖尿病患者において増加することが判明した(Rahbar. S., Clin. Chim. Acta, 22: 296, 1968)。これを契機に生体内におけるメイラード反応の意義並びに糖尿病合併症、動脈硬化などの成人病の発症、あるいは老化の進行との関係が注目されるようになってきた。たとえば、アマトリ化合物以降の反応で生成するピラリン、あるいはペントシジンに代表される後期段階生成物(Advanced glycation end products、以下AGEと省略する)は、老化や糖尿病の指標になりうると考えられている。実際に慢性腎不全の患者においては、高血糖の有無に関わらず血中や組織中に反応性の高いカルボニル化合物

- 2 -

や AGE が著しく蓄積している (Miyata, T. et al., *Kidney Int.*, 51:1170-1181, 1997、Miyata, T. et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, 7:1198-1206, 1996、Miyata, T. et al., *Kidney Int.* 55:389-399, 1999、Miyata, T. et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* 9:2349-2356, 1998)。これは腎不全においては、カルボニルストレスが存在しており、糖、あるいは脂質に由来するカルボニル化合物がアミノ基とメイラード反応を起こし、タンパク質を修飾するためであると考えられる (Miyata, T. et al., *Kidney Int.* 55:389-399, (1999))。

近年、腎不全の合併症である透析アミロイドーシス、動脈硬化の発症進展におけるカルボニルストレスの関与が報告され (Miyata et al. *J. Clin. Invest.*, 92:1243-1252, 1993, Miyata et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 2353-2358, 1996, Miyata et al. *FEBS Lett.*, 437, 24-28, 1998, Miyata et al. *FEBS Lett.*, 445, 202-206, 1999)、腎不全におけるカルボニルストレスの病態生理学的意義が注目されている。

したがって、生体内において生成されるカルボニル化合物を除去することによってカルボニルストレス状態を改善することは、腎不全における AGEs の生成を抑制し、組織障害の軽減さらには合併症の進展の抑制につながると考えられる。

更に腹膜透析の場合、血中の老廃物は腹膜を通して腹膜透析液中に排泄される。高浸透圧の腹膜透析液（グルコース、イコデキストリンまたはアミノ酸等を含有する）は、腎不全患者の血中に蓄積した反応性の高いカルボニル化合物を、腹膜を介して腹腔内の腹膜透析液中に集める作用がある。そのため腹膜透析液中のカルボニル化合物濃度は上昇し、カルボニルストレスの状態がもたらされる。その結果、腹腔内のタンパク質がカルボニル修飾を受けて腹膜の機能が低下し、除水能の低下や腹膜硬化症の進展に関与すると考えられる (Miyata, T. et al., *Kidney Int.*, 58:425-435, 2000、Inagi R., et al., *FEBS Lett.*, 463:260-264, 1999、Ueda, Y., et al., *Kidney Int.* (in press)、Combet, S., et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, 11:717-728, 2000)。

- 3 -

加えて腹膜透析患者においては、腹膜透析液中に含まれるグルコースによって腹腔内がカルボニルストレス状態となっていることが、内皮および中皮の免疫組織学的検討から証明された(Yamada, K. et al., Clin.Nephrol., 42: 354-361, 1994、Nakayama, M. et al., Kidney Int., 51: 182-186, 1997、Miyata, T. et al., Kidney Int., 58:425-435, 2000、Inagi R., et al., FEBS Lett., 463:260-264, 1999、Combet, S., et al., J. Am. Soc. Nephrol., 11:717-728, 2000)。また、腹膜透析液中に含まれるメチルグリオキサールが、内皮および中皮細胞に作用して、腹膜機能の低下に重要な役割を演ずると考えられる血管内皮由来増殖因子(VEGF: vascular endothelial growth factor)の産生を、亢進することも明らかとなった(Combet et al. J. Am. Soc. Nephrol., 11:717-728, 2000; Inagi et al. FEBS Lett., 463:260-264, 1999)。このように、透析患者においてもカルボニルストレスが腹膜の形態学的変化およびこれに伴う機能(除水能)の低下の原因となっていることが推測されており、その改善方法の提供が求められている。

腹膜透析患者におけるカルボニルストレスの改善方法として、本発明者はアミノグアニジンまたは薬理的に許容されるその塩の腹膜透析液への利用について特許出願している(WO 00/10606)。この腹膜透析液は、透析液中のカルボニル化合物の低減には有用であるが、全身的なカルボニルストレス状態の改善に対しては直接的な効果を期待できない場合がある。

したがって、カルボニルストレス状態の改善に対して高い効果を持つだけでなく、経済性、安定性、安全性、操作性に優れた新たなカルボニルストレス改善剤を提供することができれば有用である。

発明の開示

本発明は、全身的なカルボニルストレス状態に対しても効果を期待でき、更に経済性、安定性、安全性、操作性に優れたカルボニルストレス改善剤の提供を課題としている。

- 4 -

本発明者は、血液中などに蓄積されたカルボニル化合物の低減効果を有する化合物の探索を試みた。その結果、本発明者は、システアミンまたは薬理学的に許容されるその塩を用いることにより、媒体中のカルボニル化合物濃度を低減させることができることを明らかにし、本発明を完成した。すなわち本発明は、以下のカルボニルストレス改善剤とその用途に関する。

- 〔１〕 システアミンまたは薬理学的に許容されるその塩を有効成分とするカルボニルストレス改善剤。
- 〔２〕 システアミンまたは薬理学的に許容されるその塩が、不溶性の担体に固定化されている〔１〕に記載のカルボニルストレス改善剤。
- 〔３〕 不溶性の担体が血液透析膜である〔２〕に記載のカルボニルストレス改善剤。
- 〔４〕 〔２〕に記載のカルボニルストレス改善剤を充填した血液透析に用いるためのカルボニル化合物トラップ用カートリッジ。
- 〔５〕 〔２〕に記載のカルボニルストレス改善剤を充填した腹膜透析液中のカルボニル化合物トラップ用カートリッジ。
- 〔６〕 システアミンまたは薬理学的に許容されるその塩が、腹膜透析液に混入させるためのものである〔１〕に記載のカルボニルストレス改善剤。
- 〔７〕 〔５〕に記載のカルボニル化合物トラップ用カートリッジに腹膜透析液を通過させる工程を含む、カルボニル化合物含有量が低減された腹膜透析液の調製方法。
- 〔８〕 システアミンまたは薬理学的に許容されるその塩を含む腹膜透析液。
- 〔９〕 システアミンまたは薬理学的に許容されるその塩が腹膜透析液とともに腹腔内に投与するためのものである〔８〕に記載の腹膜透析液。
- 〔１０〕 使用時に混合するために分離して保存できるようにした複数の室からなる分画された容器、または使用時に混合するために分離して保存できるようにした結合可能な複数の容器から構成されるキット容器に収容された腹

膜透析液において、一方の室または容器に還元糖が収容され、他方の室または容器にシステアミンまたは薬理的に許容されるその塩が収容されている腹膜透析液。

あるいは本発明は、システアミンまたは薬理的に許容されるその塩を投与する工程を含む、カルボニルストレスの改善方法に関する。加えて本発明は、システアミンまたは薬理的に許容されるその塩の、カルボニルストレス改善剤の製造における使用に関する。また本発明は、少なくともシステアミン、浸透圧調節剤、緩衝剤、および無機塩類を含む腹膜透析液組成物に関する。

本発明において、カルボニル化合物のトラップとは、組織やタンパク質に対する障害作用を有するカルボニル化合物の濃度を低下させることを意味する。また、カルボニル化合物のトラップ作用を有する化合物を、特にカルボニル化合物トラップ剤と表現することがある。カルボニル化合物トラップ剤は、カルボニル化合物に対する化学的修飾、吸着、あるいは分解等、何らかの機序により、タンパク質障害作用を有するカルボニル化合物の有効濃度を低下させることができる。

本発明においては、システアミンまたは薬理的に許容されるその塩がカルボニル化合物トラップ剤として用いられる。システアミン(cysteamine)は、システインのカルボキシル基を水素原子で置換した構造($\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$)を持つSH基含有低分子アミンである。システアミンは、2-アミノエタンチオール(2-aminoethanethiol)とも呼ばれる。安価な原料から容易に合成されるので、安価に入手することができる。単独では昇華により精製でき、また、塩酸塩はエタノール溶液からの再結晶で精製できる。室温で安定であり、水およびアルカリ水溶液に容易に溶解するなど、多くの点で扱いが簡便である。

ところでシステアミンは、酸化により容易にジスルフィドを生成する。これはチオール化合物の一般的な性質である。酸化の程度は存在する酸素や酸化剤の量に依存する。システアミンのジスルフィドはアミノ基を有しているので、依然としてカルボニル化合物トラップ剤として有用であると考えられる。したがって、

- 6 -

ジスルフィドの生成の有無に関わらず、システアミンからなる本発明によるカルボニル化合物トラップ剤は有用である。ただし、システアミンがカルボニル化合物のトラップ作用に優れるのは、システアミンのアミノ基とチオール基がカルボニル化合物のカルボニル基と反応して環状のチアゾリジン誘導体となるためと考えられる。したがって、チオール基の反応性を失っているジスルフィドは、カルボニル化合物トラップ作用の点において、システアミンに劣ると推測できる。そのため、本発明によるカルボニル化合物トラップ剤において、システアミンに共存するジスルフィドの量は、少ない方が望ましい。

システアミンは、シスチン蓄積症およびハンチントン病 (Huntington's disease) の治療のためにヒトに経口投与または静脈内投与された例が知られている (Schultz, C. et al., *Neurology*, 36: 1099-1102 (1986)、Gahl, W. A. et al., *Pediatr. Res.*, 38: 579-584 (1995)、Thoene, J. G. et al., *J. Clin. Invest.*, 58: 180-189 (1976)、Gahl, W. A. et al., *N. Engl. J. Med.*, 316: 971-977 (1987)、五十嵐隆, 別冊 日本臨床 腎臓症候群 (日本臨床社), 605-611 (1997)、早坂清, 最新内科学体系 11 (中山書店), 299-309 (1996))。しかしこれらの投与例を含め、カルボニルストレスに対する有効性は報告されていない。

投与量が高い場合に副作用として吐き気、嘔吐および嗜眠 (lethargy) が生じる場合があるが、重篤なものではなく、ヒトへの投与が安全であることが明らかになっている。このように、システアミンは、経済性、安定性、安全性、操作性に優れたカルボニルストレス改善剤として、本発明において利用される。

一方本発明において、カルボニルストレスの原因となるカルボニル化合物とは、例えば腎不全患者の血中に酸化ストレスにともなって蓄積する以下のような化合物が含まれる。

炭水化物に由来するカルボニル化合物：

- ・アラビノース
- ・グリオキサル

- 7 -

- ・メチルグリオキサール

- ・3-デオキシグルコソン

アスコルビン酸に由来するカルボニル化合物：

- ・デヒドロアスコルビン酸

脂質に由来するカルボニル化合物：

- ・ヒドロキシノネナール

- ・マロンジアルデヒド

- ・アクロレイン

また、腹膜透析液の滅菌、あるいは保存中に、たとえば以下のようなカルボニル化合物が腹膜透析液中に生成することが知られている (Richard, J. U. et al., Fund. Appl. Toxic., 4: 843-853 (1984))。これらのカルボニル化合物も、透析を通じて患者にカルボニルストレスの状態をもたらしていることが指摘されている。

- ・3-デオキシグルコソン

- ・5-ヒドロキシメチルフルフラール (5-hydroxymethylfurfural)

- ・ホルムアルデヒド

- ・アセトアルデヒド

- ・グリオキサール

- ・メチルグリオキサール

- ・レブリン酸

- ・フルフラール

- ・アラビノース

本発明によるカルボニルストレスの改善剤は、システアミンを有効成分として含有する。本発明においてカルボニルストレスの改善とは、生体に接触する媒体中のカルボニル化合物の反応性を奪い、タンパク質の修飾作用を低減する作用を言う。具体的には、例えばカルボニル化合物の吸着、分解、あるいはアミノ基と

- 8 -

の反応性の低下などの作用が期待できるとき、カルボニルストレスの改善作用があると言えることができる。生体に接触する媒体とは、具体的には腹膜透析液や血液他の体液を言う。本発明に利用することができるシステアミンとしては、薬理学的に許容しうる塩であってもよい。

本発明によるカルボニルストレスの改善剤には、例えば以下のような化合物又はそれらの誘導体であって、システアミンまたは薬理学的に許容されるその塩として機能する化合物を組み合わせることができる。なお誘導体とは、化合物のいずれかの位置で原子または分子の置換が起きている化合物を指す。

- (1) メチルグアニジンなどのグアニジン誘導体（特開昭62-142114号、特開昭62-249908号、特開平1-56614号、特開平1-83059号、特開平2-156号、特開平2-765号、特開平2-42053号、特開平6-9380号、特表平5-505189号）。
- (2) スルホニルヒドラジンなどのヒドラジン誘導体。
- (3) ピラズロン（特開平6-287179号）、ピラゾリン（特開平10-167965号）、ピラゾール（特開平6-192089号、特開平6-298737号、特開平6-298738号）、イミダゾリジン（特開平5-201993号、特開平6-135968号、特開平7-133264号、特開平10-182460号）、ヒダントイン（特開平6-135968号）などの2個の窒素原子を有する5員複素環式化合物。
- (4) トリアゾール（特開平6-192089号）などの3個の窒素原子を有する5員複素環式化合物。
- (5) チアゾリン（特開平10-167965号）、チアゾール（特開平4-9375号、特開平9-59258号）、チアゾリジン（特開平5-201993号、特開平3-261772号、特開平7-133264号、特開平8-157473号）などの1個の窒素原子と1個の硫黄原子を有する5員複素環式化合物。

- 9 -

- (6) オキサゾール (特開平 9-59258 号) などの 1 個の窒素原子と 1 個の酸素原子を有する 5 員複素環式化合物。
- (7) ピリジン (特開平 10-158244 号、特開平 10-175954 号)、
ピリミジン (特表平 7-500811 号) などの含窒素 6 員複素環式化合物。
- (8) インダゾール (特開平 6-287180 号)、ベンゾイミダゾール (特開平 6-305964 号)、キノリン (特開平 3-161441 号) などの含窒素縮合複素環式化合物。
- (9) ベンゾチアゾール (特開平 6-305964 号) などの含硫含窒素縮合複素環式化合物。
- (10) ベンゾチオフェン (特開平 7-196498 号) などの含硫縮合複素環式化合物。
- (11) ベンゾピラン (特開平 3-204874 号、特開平 4-308586 号) などの含酸素縮合複素環式化合物。
- (12) カルバゾイル (特開平 2-156 号、特開平 2-753 号)、カルバジン酸 (特開平 2-167264 号)、ヒドラジン (特開平 3-148220 号) などの窒素化合物。
- (13) ベンゾキノン (特開平 9-315960 号)、ヒドロキノン (特開平 5-9114 号) などのキノン類。
- (14) 脂肪族ジカルボン酸 (特開平 1-56614 号、特開平 5-310565 号)。
- (15) ケイ素含有化合物 (特開昭 62-249709 号)。
- (16) 有機ゲルマニウム化合物 (特開平 2-62885 号、特開平 5-255130 号、特開平 7-247296 号、特開平 8-59485 号)。
- (17) フラボノイド類 (特開平 3-240725 号、特開平 7-206838 号、特開平 9-241165 号、WO 94/04520)。
- (18) アルキルアミン類 (特開平 6-206818 号、特開平 9-59233 号、

- 10 -

特開平 9-40626 号、特開平 9-124471 号)。

(19) アミノ酸類 (特表平 4-502611 号、特表平 7-503713 号)。

(20) アスコクロリン (特開平 6-305959 号)、安息香酸 (WO 91/11997)、ピロロナフチリジニウム (特開平 10-158265 号) などの芳香族化合物。

(21) ポリペプチド (特表平 7-500580 号)。

(22) ピリドキサミンなどのビタミン類 (WO 97/09981)。

(23) グルタチオン、システイン、N-アセチルシステインなどの SH 基含有化合物。

(24) 還元型アルブミンなどの SH 基含有蛋白。

(25) テトラサイクリン系化合物 (特開平 6-256280 号)。

(26) キトサン類 (特開平 9-221427 号)。

(27) タンニン類 (特開平 9-40519 号)。

(28) 第 4 級アンモニウムイオン含有化合物。

(29) イオン交換樹脂。

(30) 活性炭、シリカゲル、アルミナ、炭酸カルシウムなどの無機化合物。

本発明のカルボニルストレス改善剤は、生理学的に許容される担体、賦形剤、あるいは希釈剤等と混合し、医薬組成物として経口、あるいは非経口的に投与することができる。経口剤としては、顆粒剤、散剤、錠剤、カプセル剤、溶剤、乳剤、あるいは懸濁剤等の剤型とすることができる。非経口剤としては、注射剤、点滴剤、外用薬剤、あるいは座剤等の剤型を選択することができる。注射剤には、静脈注射剤、皮下注射剤、筋肉注射剤、あるいは腹腔内注射剤等を示すことができる。外用薬剤には、経鼻投与剤、貼付剤、あるいは軟膏剤等を示すことができる。主成分であるシステアミンをこのような剤型とする製剤技術は公知である。

たとえば経口投与用の錠剤は、システアミンに賦形剤、崩壊剤、結合剤、および滑沢剤等を加えて混合し、圧縮成型することにより製造することができる。賦

- 11 -

形剤には、乳糖、デンプン、あるいはマンニトール等が一般に用いられる。崩壊剤としては、炭酸カルシウムあるいはカルボキシメチルセルロースカルシウム等が一般に用いられる。結合剤には、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、あるいはポリビニルピロリドンが用いられる。滑沢剤としては、タルクあるいはステアリン酸マグネシウム等が公知である。

本発明によるカルボニルストレスの改善剤を含む錠剤は、マスキングや、腸溶性製剤とするために、公知のコーティングを施すことができる。コーティング剤には、エチルセルロースやポリオキシエチレングリコール等を用いることができる。

また注射剤は、主成分であるシステアミンを適当な分散剤とともに溶解、分散媒に溶解、あるいは分散させることにより得ることができる。分散媒の選択により、水性溶剤と油性溶剤のいずれの剤型とすることもできる。水性溶剤とするには、蒸留水、生理食塩水、あるいはリンゲル液等を分散媒とする。油性溶剤では、各種植物油あるいはプロピレングリコール等を分散媒に利用する。このとき、必要に応じてパラベン等の保存剤を添加することもできる。また注射剤中には、塩化ナトリウムあるいはブドウ糖等の公知の等張化剤、塩酸あるいは水酸化ナトリウム等の pH 調整剤を加えることができる。更に、塩化ベンザルコニウムあるいは塩酸プロカインのような無痛化剤を添加することができる。

本発明によるカルボニルストレス改善剤は、システアミンを固形、液状、あるいは半固形状の組成物とすることにより外用剤とすることができる。固形、あるいは液状の組成物については、先に述べたものと同様の組成物とすることで外用剤とすることができる。半固形状の組成物は、適当な溶剤に必要な応じて増粘剤を加えて調製することができる。溶剤には、水、エチルアルコール、あるいはポリエチレングリコール等を用いることができる。増粘剤には、一般にベントナイト、ポリビニルアルコール、アクリル酸、メタクリル酸、あるいはポリビニルピロリドン等が用いられる。この組成物には、塩化ベンザルコニウム等の保存剤を

- 12 -

加えることができる。また、担体としてカカオ脂のような油性基材、あるいはセルロース誘導体のような水性ゲル基材を組み合わせることにより、座剤とすることもできる。

本発明のカルボニルストレス改善剤の主成分となるシステアミンは、既に医薬品としての利用も報告されている化合物である。したがって、通常安全とされている投与量の範囲内において、ヒトを含む哺乳動物に対して、必要量が投与される。投与量は、投与方法（剤型）あるいは投与対象の状態（体格、年齢、性別、症状）に応じて適宜選択される。一般的には、経口投与で成人1日用量として体重1 kg 当たり0.1～200 mg、より望ましくは1～20 mg とすることにより、カルボニルストレスの改善効果を得ることができる。また投与回数は、たとえば1日1～5回の範囲で適宜選択することができる。なお本発明において、システアミンをカルボニルストレスの改善を目的として投与する場合、明らかな毒性は認められない。

本発明のカルボニルストレス改善剤の生体への投与方法として、腹膜透析液への添加を挙げることができる。腹膜透析は腹腔への透析液の注入によって行われるので、このとき腹膜透析液中に予め本発明のカルボニルストレス改善剤を添加しておけば良いのである。腹膜透析液中に浸出するカルボニル化合物がシステアミンと反応して無害化され、結果的にカルボニルストレス状態が改善される。また、予め透析液中に添加されたシステアミンは、透析液の高圧蒸気滅菌等の処理等に伴って製造段階あるいは保存中に生成するカルボニル化合物を予防的に無害化する作用も期待できる。

本発明において、システアミンを添加するベースとなる腹膜透析液の組成は、公知のものとすればよい。一般的な腹膜透析液は、浸透圧調節剤、緩衝剤、および無機塩類などで構成されている。浸透圧調節剤にはグルコース等の糖類が用いられる。緩衝剤としては、主としてグルコースの安定性を考慮して酸性側 (pH5.0～5.4) の pH を与える緩衝系が用いられることが多い。もちろん、浸透圧調節剤に

- 13 -

グルコースを加えないものでは、より生理的な pH である 7.0 前後の pH を与える緩衝剤が利用できる。また、グルコースを用いながら中性域の pH を利用できるように、使用時に pH を調節するための緩衝系を別に包装する商品形態も考案されている。なお、本発明では、加熱滅菌あるいは長期保存時のグルコースの分解に由来するカルボニル化合物が除去されるため、従来グルコースの分解のために製剤学的に調製が困難であった中性域の pH を与える緩衝系を好適に用いることができる。更に腹膜透析液には、通常、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、あるいは塩化マグネシウムのような無機塩類が添加される。これらの塩類は、腹膜透析を生理的な条件に近づけ、生体適合性の向上を期待して添加されるものである。

本発明におけるシステアミンは、このような公知の処方に対して、腹膜透析液の配合時に添加し、そのまま密封して加熱滅菌することができる。そうすることによって、加熱滅菌処理に伴う、これら主成分からのカルボニル化合物の生成に対して予防的な作用を期待できる。また、使用時に混合するために分離して保存できるようにした複数の室からなる分画された容器、または使用時に混合するために分離して保存できるようにした結合可能な複数の容器から構成されるキット容器に収容された腹膜透析液において、一方の室または容器に還元糖を収容し、他方の室または容器にシステアミンまたは薬理学的に許容されるその塩を収容し、使用直前に混合してもよい。この場合、滅菌時および保存時に生成したカルボニル化合物は、混合されたシステアミンと速やかに結合する。そして、腹腔内に投与された後、余剰のシステアミンが血中由来のカルボニル化合物を捕捉する。腹膜透析液に添加されるシステアミンは、単独であっても良いし、公知のカルボニル化合物トラップ剤を混合して用いることもできる。

以下に本発明による腹膜透析液の望ましい実施態様を具体的に示す。

まずベースとなる透析液の組成は、一般的には次のような処方が利用される。これらの処方はいくまでも一般的なものであり、実際には患者の症状に合わせてより適切な組成が採用される。

- 14 -

グルコース	1-5%w/v
ナトリウムイオン	100-150meq
カリウムイオン	0-0.05meq
マグネシウムイオン	0-2meq
カルシウムイオン	0-4meq
塩素イオン	80-150meq
緩衝剤	10-50mM

(乳酸、クエン酸、リンゴ酸、酢酸、ピルビン酸、コハク酸等の有機酸)

以上のような基本処方に対して、本発明に基づいてシステアミンの有効量を添加する。すなわちシステアミンを、1mM 以上、好ましくは 10mM 以上、より好ましくは 10mM 以上 100mM 以下の濃度となるように添加する。添加量が少ない場合には、製造ならびに保存中に発生するカルボニル化合物にシステアミンが消費されてしまい、実際の透析時に患者の血液あるいは組織から透析液に浸出するカルボニル化合物を処理することができなくなるケースが予想される。特に患者の血液あるいは組織から浸出するカルボニル化合物の量をあらかじめ予測することは困難なので、患者に対する安全性を保障できる範囲内でできるだけ多量のシステアミンが活性を維持できるようにするのが効果的である。

上記のような処方で配合された本発明による腹膜透析液は、適当な密閉容器に充填し、滅菌処理する。滅菌処理には高圧蒸気滅菌あるいは熱水滅菌などの加熱滅菌が有効である。この場合、高温で有害物質を溶出せず、滅菌後も輸送に耐える強度を備えた容器を用いる。具体的にはポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエステル、あるいはエチレン酢酸ビニル共重合体などからなる可撓性プラスチックバッグが挙げられる。また、外気の影響による液の劣化を避けるために、腹膜透析液を充填した容器をさらにガスバリアー性の高い包装材で包装してもよい。

加熱滅菌に代えて、濾過滅菌を施すこともできる。例えば、孔径 0.2 μ m 程度

- 15 -

のメンブランフィルターを備えた精密濾過器を用いて濾過することにより滅菌する。この場合は、加熱に由来するカルボニル化合物の生成を防止することができる。濾過滅菌された腹膜透析液は、可撓性プラスチックバッグなどの容器に充填された後、密封される。滅菌から輸送にいたる一連の処理は、現行の透析液の製造と何ら変わるところは無いので、同様の工程で本発明による腹膜透析液を製造することができる。

通常の高圧加熱滅菌処理条件では、システアミンは必要なカルボニル化合物トラップ作用を維持することができる。したがって、腹膜透析液配合時に該システアミンを予め添加してから、加熱滅菌操作を行うことができる。このようにすれば、加熱時の透析液由来のカルボニル化合物の生成・蓄積を抑制することができる。勿論、保存時あるいは腹膜透析中にもシステアミンが機能し、カルボニル化合物の生成・蓄積を抑えることができる。

システアミンの添加量が少ない場合には、加熱滅菌による作用低下の可能性も考えられる。このような場合には、例えば濾過滅菌等の加熱を要しない滅菌法を用いることもできる。また、予め加熱滅菌した腹膜透析液に、後でろ過滅菌したシステアミンを添加してもよい。添加するタイミングは特に制限されない。例えば、腹膜透析液を滅菌後にシステアミンを添加すれば、腹膜透析中のみならず、透析前の腹膜透析液保存中のカルボニル化合物の生成および／または蓄積を抑制することができるため好適である。

あるいは、腹膜透析直前または同時にシステアミンを添加することもできる。例えば、使用直前までベースとなる溶液とシステアミンを前述の軟質プラスチックバッグなどに別々に収容し、腹膜透析開始直前に両者を無菌的に混合する。このためには、特開昭63-19149号に開示されているような剥離可能な接着部により仕切られた可撓性プラスチックバッグが好適に用いられる。

あるいはまた、腹膜透析回路の途中に混注のためのコネクター部材を設け、該コネクターからシステアミンを注入してもよい。

- 16 -

さらにまた、腹膜透析液を小型の循環ポンプを使用して閉鎖系回路内で循環させるような腹膜透析法の場合にあっては、回路中のいずれかの箇所にシステアミンを充填した濾過器を配置することもできる。

本発明の腹膜透析液は、現行の腹膜透析液と同様の腹膜透析処置に利用される。すなわち、透析患者の腹腔内に本発明による腹膜透析液を適量注入し、腹膜を通して生体内の低分子量成分を腹膜透析液内に移行させる。腹膜透析液は間欠的に循環させ、患者の症状に応じて透析を継続する。このときカルボニル化合物は、クレアチニンや無機塩類、あるいは塩素イオン等の透析成分とともに、血中あるいは腹膜内から腹膜透析液中へ移行する。同時に、システアミンの作用により、その生体に対する障害活性がうばわれ、無害化される。

本発明におけるカルボニルストレスの改善剤は、生体への投与の他、生体外における血液あるいは透析液等との接触を通じてカルボニルストレスを改善する方法に適用することもできる。このような利用形態においては、システアミンを担体に固定化して用いるのが有利である。

本発明におけるシステアミンを固定化する担体としては、人体に対して無害なもの、血液あるいは透析液に直接接触する材料として安全性および安定性を有するものであれば特に制限されない。具体的には、例えば合成または天然の有機高分子化合物、ガラスビーズ、シリカゲル、アルミナ、あるいは活性炭などの無機材料、およびこれらの表面に多糖類、合成高分子などをコーティングしたものなどを担体として用いることができる。

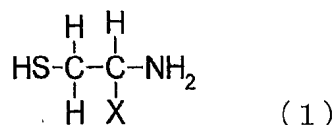
高分子化合物からなる担体としては、例えば、ポリメチルメタクリレート系重合体、ポリアクリロニトリル系重合体、ポリスルホン系重合体、ビニル系重合体、ポリオレフィン系重合体、フッ素系ポリマー系重合体、ポリエステル系重合体、ポリアミド系重合体、ポリイミド系重合体、ポリウレタン系重合体、ポリアクリル系重合体、ポリスチレン系重合体、ポリケトン系重合体、シリコン系重合体、セルロース系重合体、キトサン系重合体などがあげられる。具体的には、ア

- 17 -

ガロース、セルロース、キチン、キトサン、セファロース、デキストラン等の多糖類およびそれらの誘導体、ポリエステル、ポリ塩化ビニル、ポリスチレン、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリプロピレン、ポリビニルアルコール、ポリアリルエーテルスルホン、ポリアクリル酸エステル、ポリメタクリル酸エステル、ポリカーボネート、アセチル化セルロース、ポリアクリロニトリル、ポリエチレンテレフタレート、ポリアミド、シリコン樹脂、フッ素樹脂、ポリウレタン、ポリエーテルウレタン、ポリアクリルアミド、それらの誘導体などが挙げられる。これらの高分子材料は単独、あるいは2種以上を組み合わせ使用され得る。2種以上組み合わせる場合は、そのうち少なくとも1種にシステアミンが固定化される。

担体の形状に制限はなく、例えば膜状、繊維状、顆粒状、中空糸状、不織布状、多孔形状、ハニカム形状などがあげられる。これらの担体は、厚さ、表面積、太さ、長さ、形状、および／または大きさを種々変えることにより、血液あるいは透析液との接触面積を制御することができる。

上記担体にシステアミンを固定化するには、公知の方法、例えば、物理的吸着法、生化学的特異結合法、イオン結合法、共有結合法、グラフト化などを用いればよい。また必要に応じて担体とシステアミンの間にスペーサーを導入することもできる。たとえばシステアミン分子のアミノ基が結合している炭素を、官能基を介して固相側の官能基と共有結合させることができる。このような反応を行うには、カルボキシル基のような官能基あるいは適当なスペーサー分子を導入したシステアミンの誘導体を利用すると便利である。固定化のために誘導体を用いた場合であっても、固定化後にシステアミンの基本構造を有するものは、本発明によるカルボニル化合物トラップ剤に含まれる。本発明において、システアミンの基本構造とは、下記式(1)で示される構造を言う。



式中、Xは任意の官能基を介して結合した固相を示す。

システアミンに対して官能基を付加した構造を有する化合物として、システインを用いることができる。システインは、システアミンのアミノ基が結合している炭素にカルボキシル基を結合した構造を持つシステアミンの誘導体とすることができる。このカルボキシル基を固相側のアミノ基等に共有結合させることによって、システアミンを固相化することができる。こうして結合されたシステアミンは、結合後も、カルボニル化合物のトラップ作用に必要なアミノ基およびSH基を有している。したがってシステアミンが有している強力なカルボニル化合物トラップ作用を、固定化後も維持させることができる。

このようにシステアミンの特にCに直接結合するHが適当な官能基に置換された化合物は、システアミンを固定化するために有用である。Cに直接結合するHを官能基に置換し、該官能基を利用して固相に結合された化合物は、本発明のシステアミンに含まれる。

アミノ基およびSH基とを有するシステアミンは、カルボニル化合物との反応によって環状のチアゾリジン誘導体を生成しカルボニル化合物を無害化する。

システアミンを共有結合によって固相に結合すれば、固相からのシステアミンの溶出量をできるだけ少なくすることができるので好ましい。システアミンを担体に共有結合するには、担体に存在する官能基を用いればよい。官能基としては、例えば、水酸基、アミノ基、アルデヒド基、カルボキシル基、チオール基、ヒドロキシル基、シラノール基、アミド基、エポキシ基、サクシニルイミド基等が挙げられるが、これらに制限されない。共有結合の例としてエステル結合、エーテル結合、アミノ結合、アミド結合、スルフィド結合、イミノ結合、ジスルフィド結合等が挙げられる。

本発明のシステアミンを固定化した担体は、公知の方法によって滅菌することができる。具体的には高圧蒸気滅菌、ガンマ線照射滅菌、ガス滅菌などが挙げられる。

- 19 -

システアミンを固定化した担体と血液との接触には、種々の形態が考えられる。例えば、以下のような形態で両者を接触させることができる。

- ・システアミンを固定化した担体が充填された血液バッグに採血した患者の血液を入れ、この中で患者血液のカルボニル化合物をトラップする方法、
- ・システアミンを固定化したビーズ状、または繊維状等の担体をカラムに充填してカートリッジとし、これに血液を循環させる方法、

血液は、全血でなくても、血漿を分離したのち、血漿を処理してもよい。処理された血液は患者に戻されるか、必要に応じて血液バッグ中などに保存することもできる。血液バッグ内にシステアミンを固定化した担体を含めておくことにより、保存中に生成・蓄積するカルボニル化合物をトラップすることも可能である。

本発明のシステアミンを固定化した担体と血液との接触は、血液透析、血液濾過、血液濾過透析、血液吸着、あるいは血漿分離を含む血液浄化の過程で行うことができる。

例えば、血液透析患者に対しては、血液透析回路内にシステアミンを固定化した担体を配置させることにより、血液透析とカルボニル化合物のトラップとを同時に行うことができる。この場合、システアミンを血液透析膜に固定化しておくことが好ましい。担体として用いられる透析膜の種類は公知のものを使用することができる。例えば、再生セルロース、セルローストリアセテート等のセルロース誘導体、ポリメチルメタクリレート、ポリオレフィン、ポリスルホン、ポリアクリロニトリル (PAN)、ポリアミド、ポリイミド、ポリエーテルナイロン、シリコン、ポリエステル系共重合体等が挙げられ、特に限定されない。もちろん透析膜を担体とせず、上記のように、システアミンを固定化した担体を充填したカラムを血液透析回路中に配置させてもよい。

このように患者血液をシステアミンを固定化した担体に接触させることにより、血中由来のカルボニル化合物が捕捉され、その生体に対する障害活性がうばわれ、無害化される。体外循環時に血液の凝固を防ぐため、抗凝固剤を併用することも

- 20 -

できる。抗凝固剤としては、例えば、ヘパリン、低分子ヘパリン、フサン（メシル酸ナファモスタット）等が挙げられる。これらは、担体に固定化されていてもよい。

血液との接触の他、固定化したシステアミンに腹膜透析液を接触させる方法も、カルボニルストレス状態の改善においては有効である。たとえば腹膜透析においては、システアミンを内部に固定化した容器、あるいは粒子または繊維のような担体に固定したシステアミン入りの容器に腹膜透析液を収容し、保存中に生成・蓄積するカルボニル化合物をトラップさせることができる。後者においては、不溶性担体をろ過などによって腹膜透析液から分離することができる。またシステアミンを固定化したビーズ状、または繊維状等の担体をカラムに充填してカルボニル化合物トラップ用カートリッジとし、このカートリッジに腹膜透析液を接触させた後に腹腔内に導入することもできる。

腹腔導入時にカルボニル化合物トラップ用カートリッジに接触させる場合、透析中に蓄積する患者由来のカルボニル化合物を除去することはできないが、透析液中のカルボニル化合物の除去は可能である。あるいは腹膜透析液を小型の循環ポンプを使用して閉鎖系回路内で循環させるような腹膜透析法の場合にあつては、循環回路中にシステアミンを固定化した前記カルボニル化合物トラップ用カートリッジを設置することにより、腹膜透析液のみならず、透析中に腹腔内に蓄積するカルボニル化合物の除去をも達成することができる。

血液あるいは透析液との接触時に用いるシステアミンが少ないと、透析時に患者血中の一部のカルボニル化合物を処理することができなくなるケースが予想される。特に患者血中のカルボニル化合物の量をあらかじめ予測することは困難なので、患者に対する安全性を保障できる範囲内でできるだけ多量のシステアミンが活性を維持できるようにするのが効果的である。システアミンの用量は、担体へのシステアミンの固定化量、またはシステアミンが固定化された担体の使用量を変更して調整することができる。

- 21 -

本発明のカルボニルストレス改善剤の効果は、腹膜透析液あるいは血中のカルボニル化合物濃度または AGE 濃度を追跡することにより確認することができる。生体内における効果を見るには、本発明によるカルボニルストレス改善剤を投与した群と、対照の間で、血中の AGE 濃度を比較する。対照には、無処理群、あるいはこの改善剤から主剤であるシステアミンのみを除いた対照薬剤あるいは生理食塩水を投与した群を置くと良い。カルボニル化合物としては、グリオキサール (GO)、メチルグリオキサール (MGO)、および 3-デオキシグルコソン (3DG) 等を指標とすることができる。

これらのカルボニル化合物は、実施例に示すように高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 等を用いて容易に測定することができる (Ohmori S. et al. J. Chromatogr. 414:149-155, 1987. Yamada H., J. Biol. Chem. 269:20275-20280, 1994)。あるいは、2,4-ジニトロフェニルヒドラジン (2,4-DNPH) を酸性下でカルボニル化合物と反応させ、生成する発色生成物を 360nm における吸光度で測定することもできる。

また AGE としては、ペントシジン等を指標として利用することができる。ペントシジンの逆相 HPLC による定量方法は公知である (Miyata T, et al. J Am Soc Nephrol 7: 1198-1206, 1996)。生体外における本発明のカルボニルストレス改善剤の作用を確認するには、血液あるいは透析液中におけるカルボニル化合物または AGE の濃度を確認すれば良い。

なお本明細書において引用された全ての先行技術文献は、参照として本明細書に組み入れられる。

図面の簡単な説明

図 1 は、システアミンのカルボニル化合物に対するトラップ効果を示すグラフ。縦軸は高速液体クロマトグラフィーを用いて測定したカルボニル化合物の残存率 (%)、横軸はインキュベート時間 (時間) を表す。

- 22 -

図2は、システアミンによる腹膜透析(CAPD)液中のジカルボニル化合物に対するトラップ効果を示すグラフ。縦軸は高速液体クロマトグラフィーを用いて測定したカルボニル化合物の残存率(%)、横軸はインキュベート時間(時間)を表す。

図3は、システアミンによるペントシジン生成抑制効果を示すグラフ。縦軸はペントシジンの濃度(nmol/ml)、横軸は添加したアミノグアニジン及びシステアミンの濃度(1mM, 5mM, 10mM)を表す。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づいて本発明を更に具体的に説明する。

[実施例1] グリオキサール、メチルグリオキサール、3-デオキシグルコソンに対するシステアミンのトラップ効果

代表的なカルボニル化合物である、グリオキサール、メチルグリオキサール、3-デオキシグルコソンの混合溶液(各1mM) 50 μ l、0.1Mのリン酸緩衝液(pH 7.4) 435 μ l、100mMのアミノグアニジンまたはシステアミン溶液15 μ lを混合し、37℃で2、4及び24時間インキュベートした。インキュベート終了後、グリオキサール、メチルグリオキサール、3-デオキシグルコソンを高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。

すなわち、インキュベート終了後のサンプル100 μ lに2M過塩素酸40 μ l、1% o-フェニレンジアミン40 μ l、25 μ M 2,3-ブタンジオン(内部標準品)100 μ lを加えて攪拌後、25℃で3時間反応させた。ジカルボニル化合物とo-フェニレンジアミンとの反応で生成するキノキサリン誘導体を逆相カラムを用いたHPLCによりOhmoriらの方法(Ohmori S. et al. J. Chromatogr. 414: 149-155, 1987)により測定した。標準品としてグリオキサール、メチルグリオキサール、3-デオキシグルコソンを用いた。

結果を図1に示した。これらジカルボニル化合物のトラップ効果をアミノグア

- 23 -

ニジンとシステアミンで比較すると、3種類のジカルボニル化合物に対して、システアミンの方がアミノグアニジンよりトラップ効果が高いことが明らかとなった。特に、グリオキサール、3-デオキシグルコソンに対しては、システアミンの方がアミノグアニジンより著しくトラップ効果が高かった。

〔実施例2〕 システアミンによる腹膜透析 (CAPD) 液中のジカルボニルのトラップ作用

腹膜透析 (CAPD) 液 (バクスター製 PD-4, 1.5) 900 μ l、アミノグアニジンまたはシステアミンを0.1M リン酸緩衝液 (pH 7.4) に溶かした液100 μ l を添加し、混合後の濃度が0、1、5、10mM の溶液となるようにし、37℃で2時間インキュベートした。インキュベート終了後、グリオキサール、メチルグリオキサール、3-デオキシグルコソンを高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。

すなわち、インキュベート終了後のサンプル100 μ l に2M 過塩素酸40 μ l、1% α -フェニレンジアミン40 μ l、25 μ M 2,3-ブタンジオン (内部標準品) 100 μ l を加えて攪拌後、25℃で3時間反応させた。ジカルボニル化合物と α -フェニレンジアミンとの反応で生成するキノキサリン誘導体を逆相カラムを用いた HPLC により Ohmori らの方法 (Ohmori S. et al. J. Chromatogr. 414:149-155, 1987) により測定した。標準品としてグリオキサール、メチルグリオキサール、3-デオキシグルコソンを用いた。

結果を図2に示した。これらジカルボニル化合物のトラップ効果をアミノグアニジンとシステアミンで比較すると、メチルグリオキサールに対してはほぼ同等であるが、グリオキサール、3-デオキシグルコソンに対するトラップ効果は、システアミンの方がアミノグアニジンより著しく高いことが明らかとなった。システアミンの存在しない場合、ジカルボニル化合物の濃度はほとんど変化しないが、システアミンの存在下では、システアミンの濃度に依存してグリオキサール、

- 24 -

メチルグリオキサールの濃度が低下し、腹膜透析 (CAPD) 液中のジカルボニル化合物のトラップ効果を確認することができた。

〔実施例 3〕 システアミンのペントシジンの生成抑制効果

透析患者の透析前の血清 $270\ \mu\text{l}$ 、アミノグアニジンまたはシステアミンを 0.1M リン酸緩衝液 (pH 7.4) に溶かした液 $30\ \mu\text{l}$ を混合し、 37°C で 1 週間インキュベートした。インキュベート終了後、溶液 $50\ \mu\text{l}$ に 10% トリクロル酢酸 $50\ \mu\text{l}$ を加え、遠心して蛋白を沈殿させた。蛋白を $300\ \mu\text{l}$ の 5% トリクロル酢酸で洗浄し、乾固させた。つぎに、 6N HCl を $100\ \mu\text{l}$ 添加し、 110°C で 16 時間加熱し、加水分解した後、高速液体クロマトグラフィーでペントシジンを定量した (T. Miyata ら, 1996, J. Am. Soc. Nephrol., 7: 1198-1206, T. Miyata ら, 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 93:2353-2358)。図 3 に示したように、アミノグアニジンと同様、システアミンの添加によりペントシジンの生成抑制効果が確認できた。

産業上の利用の可能性

本発明は、カルボニルストレスの除去作用に優れたカルボニルストレスの改善剤を提供する。また本発明によれば、生体外のみならず、生体内でのカルボニル化合物除去作用を期待できるカルボニルストレス改善剤を提供することができる。本発明のカルボニルストレス改善剤を構成するシステアミンは、経済性、安定性、安全性、操作性に優れた薬剤である。本発明のカルボニルストレス改善剤は、血液透析あるいは腹膜透析において、血液あるいは透析液に接触させることによって、カルボニルストレスに対して直接的に作用する薬剤として利用することができる。あるいは、本発明のカルボニルストレス改善剤は、経口投与などの形で投与することができ、生体内のカルボニルストレスに対して直接的に作用する薬剤としても利用することができる。

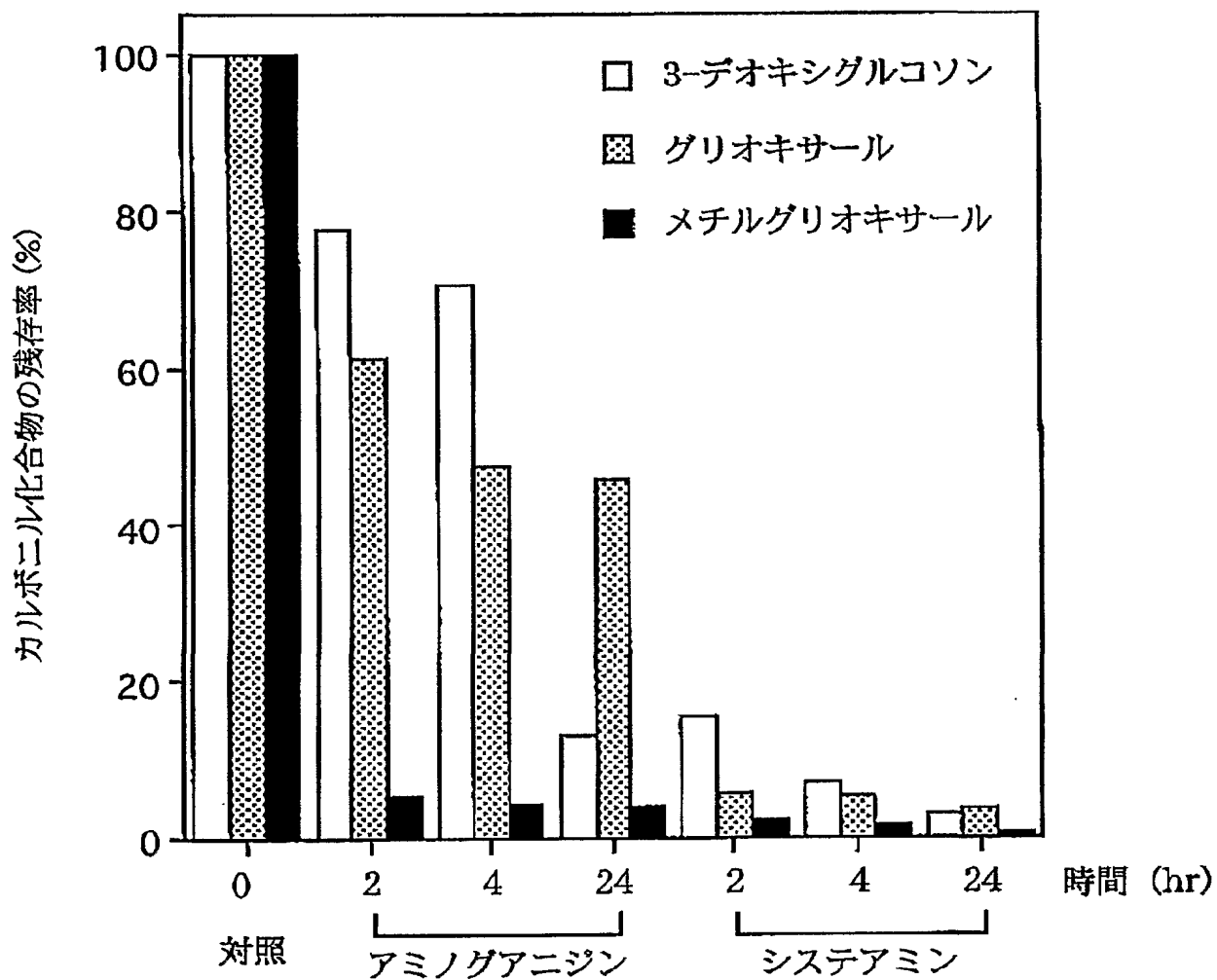
- 2 5 -

請求の範囲

1. システアミンまたは薬理学的に許容されるその塩を有効成分とするカルボニルストレス改善剤。
2. システアミンまたは薬理学的に許容されるその塩が、不溶性の担体に固定化されている請求項 1 に記載のカルボニルストレス改善剤。
3. 不溶性の担体が血液透析膜である請求項 2 に記載のカルボニルストレス改善剤。
4. 請求項 2 に記載のカルボニルストレス改善剤を充填した血液透析に用いるためのカルボニル化合物トラップ用カートリッジ。
5. 請求項 2 に記載のカルボニルストレス改善剤を充填した腹膜透析液中のカルボニル化合物トラップ用カートリッジ。
6. システアミンまたは薬理学的に許容されるその塩が、腹膜透析液に混入させるためのものである請求項 1 に記載のカルボニルストレス改善剤。
7. 請求項 5 に記載のカルボニル化合物トラップ用カートリッジに腹膜透析液を通過させる工程を含む、カルボニル化合物含有量が低減された腹膜透析液の調製方法。
8. システアミンまたは薬理学的に許容されるその塩を含む腹膜透析液。
9. システアミンまたは薬理学的に許容されるその塩が腹膜透析液とともに腹腔内に投与するためのものである請求項 8 に記載の腹膜透析液。
10. 使用時に混合するために分離して保存できるようにした複数の室からなる分画された容器、または使用時に混合するために分離して保存できるようにした結合可能な複数の容器から構成されるキット容器に収容された腹膜透析液において、一方の室または容器に還元糖が収容され、他方の室または容器にシステアミンまたは薬理学的に許容されるその塩が収容されている腹膜透析液。

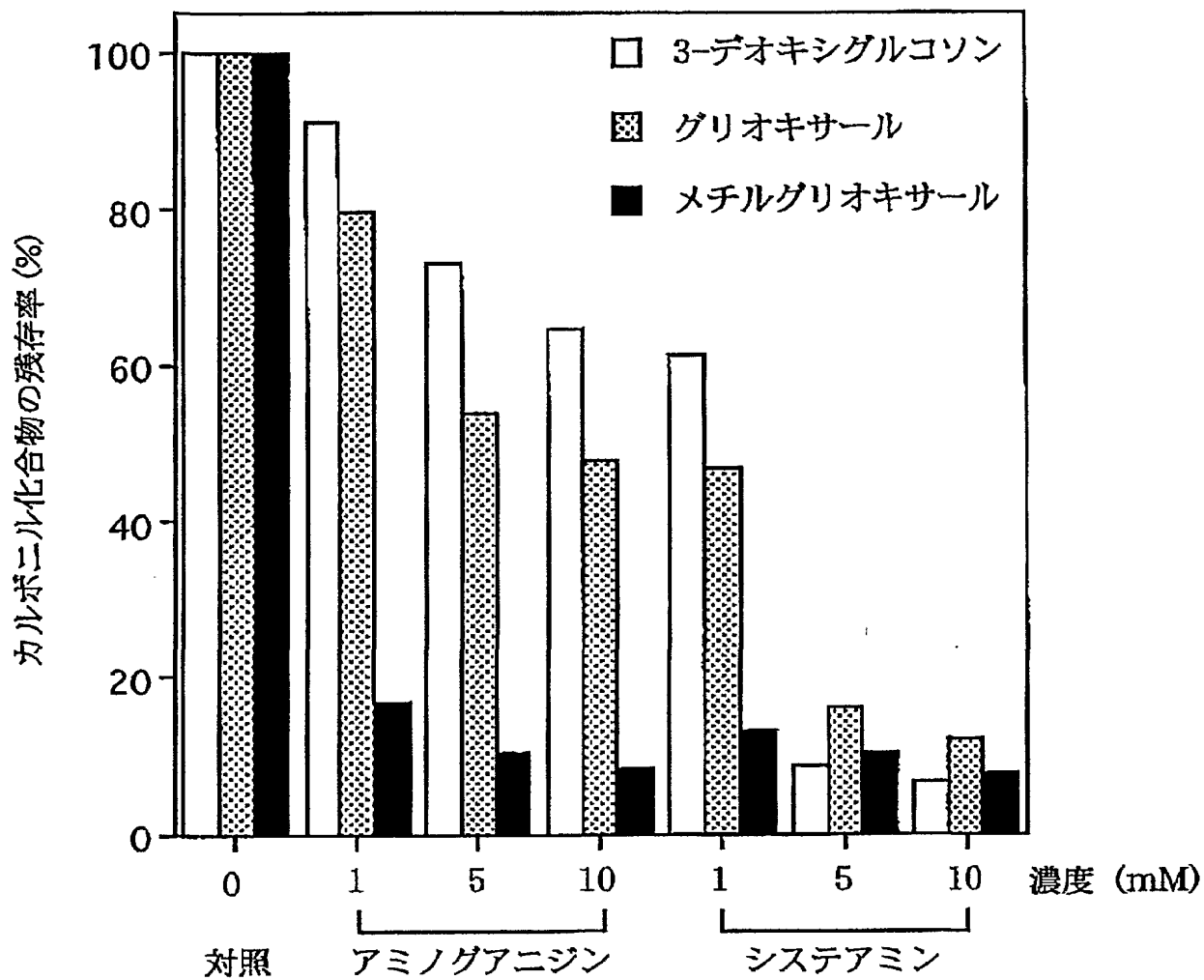
1 / 3

図 1



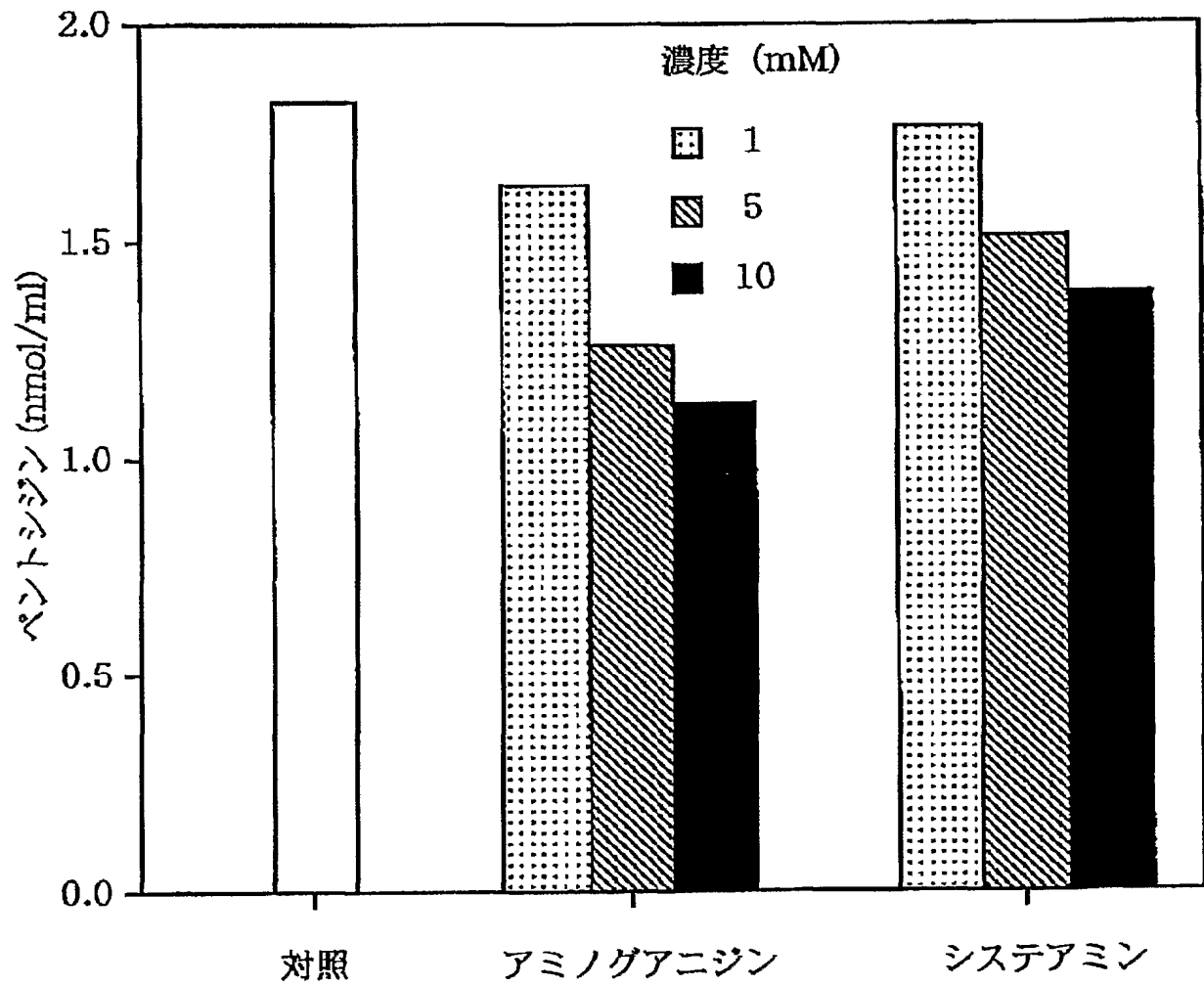
2 / 3

図 2



3 / 3

図 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10891

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/145, 9/08, A61P7/08, A61M1/28, 1/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/145, 9/08, A61P7/08, A61M1/28, 1/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/10606 A1 (Kiyoshi KUROKAWA), 02 March, 2000 (02.03.2000), & EP 1108434 A1	1-10
X	WO 00/69466 A1 (Toshio MIYATA), 23 November, 2000 (23.11.2000), (Family: none)	1-10
PA	WO 01/24790 A1 (Kiyoshi KUROKAWA), 12 April, 2001 (12.04.2001), (Family: none)	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 February, 2002 (05.02.02)

Date of mailing of the international search report
19 February, 2002 (19.02.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10891

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

This application involves the following two groups of inventions.
Claims 1 to 7: inventions relating to agents for ameliorating carbonyl stress which comprise cysteamine as the active ingredient.

Claims 8 to 10: inventions relating to peritoneal dialysates the requirement of which does not reside in ameliorating carbonyl stress but merely in containing cysteamine.

Although the group of the inventions as set forth in claims 1 to 7 and the group of the inventions as set forth in claims 8 to 10 have a technical matter in common of using cysteamine, this cysteamine had been publicly known. Such being the case, it does not appear that there is a technical relationship exceeding the prior art between these groups of inventions. Thus, these two groups of inventions are not considered as being so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/145, 9/08, A61P7/08, A61M1/28, 1/34

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/145, 9/08, A61P7/08, A61M1/28, 1/34

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/10606 A1 (KUROKAWA KIYOSHI) 2000. 03. 02 & EP 1108434 A1	1-10
X	WO 00/69466 A1 (MIYATA TOSHIO) 2000. 11. 23 (ファミリーなし)	1-10
PA	WO 01/24790 A1 (KUROKAWA KIYOSHI) 2001. 04. 12 (ファミリーなし)	1-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 02. 02

国際調査報告の発送日

19.02.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3451



第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

この出願には、以下の2つの発明が含まれている。
請求項1-7: システアミンを有効成分とするカルボニルストレス改善剤に関する発明。
請求項8-10: 単にシステアミンを含有することを要件とするだけの腹膜透析液に関する発明であって、カルボニルストレスの改善を使用の要件としていない。
請求項1-7記載の発明と請求項8-10記載の発明とは、システアミンを使用することのみを共通にしているが、該システアミンは公知物であるから、上記2つの発明は先行技術を越える特別の技術的特徴を共有する関係にあるとは認められず、したがって単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとはいえない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。